

CHINIDIN-BESTIMMUNG
IM PLASMA

Heinz Zettner

1970

AUS DER INNEREN ABTEILUNG DER STIFTSKLINIK AUGUSTINUM

Chefarzt: Prof. Dr. D. Michel

Chinidin-Bestimmung
im Plasma

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinz Zettner

aus

München

München 1970



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. D. Michel
Mitberichterstatter: Prof.Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof.Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 13.1.70

Die vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium der
Stiftsklinik-Augustinum, in München, unter der Leitung
von Herrn Prof. Dr. med. D. Michel ausgeführt.

Für die mir stets gewährte Unterstützung und für das
immer bewiesene Interesse an dieser Arbeit möchte ich

Herrn Prof. Dr. med. D. Michel

recht herzlich danken.

Nicht vergessen möchte ich, an dieser Stelle auch den beiden
Oberärzten, den Assistenzärzten und den Schwestern der
Klinik zu danken, die mir bei meiner Arbeit stets behilflich
waren.

Inhaltsübersicht

A) EINLEITUNG	4
1. Allgemeines zur Chinidinthherapie	4
2. Pharmakologie des Chinidins	6
a) Strukturelle Gesichtspunkte	6
b) Herzwirkungen des Chinidins	7
c) Resorption, Metabolismus und Ausscheidung von Chinidin	8
d) Nebenwirkungen	9
e) Beziehungen zwischen toxischen Begleitsymptomen und der Serumkonzentration	10
f) Maßnahmen bei Chinidinintoxikation	10
g) Beziehungen zwischen Dosierung und therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen	11
h) Kontraindikationen der Chinidinthherapie	11
B) MATERIAL UND METHODIK	12
1. Allgemeines zum Chinidinnachweis	12
2. Chinidinnachweis nach vorheriger Extraktion mit Benzol	13
3. Andere Methoden des Chinidinnachweises aus dem Blut	14
a) Äthylendichlorid als Extraktionsmittel	14
b) Aceton/Äthanol als Extraktionsmittel	14
c) Direktbestimmung aus dem Serum	15
4. Chinidinbestimmung aus dem Harn	15
C) ERGEBNISSE	16
1. Chinidinbestimmung nach vorheriger Extraktion mit Benzol	16

a) Rückgewinnungsversuche	16
b) Stabilität chinidinhaltiger Seren	17
c) Vergleichende Untersuchungen mit Chinidin als Reinalkaloid und als Depotpräparat	18
d) Chinidin-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von verschiedenen Duriles-Dosierungen	23
e) Regularisierungsversuch mit Chinidin-Duriles	30
f) Chinidinbestimmung im Harn	31
2. Chinidinbestimmung nach der unter B) 3.b) beschriebenen Methode	32
3. Chinidinbestimmung nach der unter B) 3.c) beschriebenen Methode	33

D) DISKUSSION

1. Chinidinbestimmung nach der unter C) 1. beschriebenen Methode	34
a) Rückgewinnungsversuche	34
b) Stabilität chinidinhaltiger Seren	34
c) Serumkonzentrationen nach oraler Applikation von Chinidinum purum	35
d) Serumkonzentrationen nach der Applikation von Chinidin-Duriles	36
2. Chinidinbestimmung im Harn	41
3. Andere Chinidinnachweismethoden aus dem Blut	41
a) Äthylendichlorid als Extraktions- mittel	41
b) Äthanol/Aceton als Extraktions- mittel	41

4.	Literaturangaben über Dosierung und Blutkonzentrationen nach Applikation von Chinidinum purum und Chinidinsulfat	43
5.	Literaturangaben über Dosierung und Blutkonzentrationen nach Applikation von Chinidin-Duriles	46
E)	ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE	48
F)	LITERATURVERZEICHNIS	

A) EINLEITUNG

1. Allgemeines zur Chinidinthherapie:

Chinin, sein rechtsdrehendes Isomer Chinidin, die Desmethoxiform des Chinidins und das Chinchonin sind Alkaloide, die aus der Rinde von Wurzeln, Stamm und Zweigen des Chinabaumes extrahiert werden können. Bereits 1749 hatte Jean Baptist de SENAC (43) das Chinin bei "palpitations rebelles" als wirksames Therapeutikum erkannt.

Chinidin, 1853 von Pasteur isoliert, blieb für viele Jahre eine Verbindung, die im wesentlichen nur in chemischen Laboratorien Verwendung fand. Erstmals 1914 berichtete WENCKEBACH (53) über seinen Gebrauch als kardial - antiarrhythmisch wirksames Medikament. Er hatte zwei Jahre vorher bei einem Patienten das Verschwinden einer Herzrhythmusstörung unter einer Malaria-therapie beobachtet. Die therapeutischen Möglichkeiten des Chinidins sind von FREY (20) 1918 in einer klinischen Studie erstmals beschrieben worden.

Seit dieser Zeit wurden viele andere Verbindungen mit ähnlichen Wirkungen gefunden. Meist zeigen sie im Aufbau eine dem Chinidin ähnliche Struktur. Doch bis auf Procainamid, das in äquimolekularen Mengen eine schwächere Wirkung zeigt (26), erfüllten sie nicht die in sie gesetzten Erwartungen. Auch die Chinidinthherapie kann nicht als optimale Therapie bezeichnet werden, da doch therapeutische und toxische Dosen sehr nahe beisammen liegen und sich vielfach überschneiden. Während Chinidin bis vor wenigen Jahren fast ausschließlich zur Regularisierung von Vorhofflimmern selbst verwendet wurde, dient es heute hauptsächlich zur Vor- und Nachbehandlung bei elektrischer Rhythmisierung mit dem Converter. Während die Langzeitbehandlung rhythmisierter Patienten mit Chinidin von der großen Mehrzahl

der Kardiologen als obligatorisch betrachtet wird, findet man über die Vorbehandlung widersprüchliche Meinungen. Für eine Chinidin-Vorbehandlung zur Kardioversion plädieren unter anderen STEIM und FRIEDMANN (48). GULLHED und Mitarbeiter (25), WOLTER und WALTHER (54), STORSTEIN (49), DOLEGA (15) und DELIUS (13).

DALLA-VOLTA (12) verwendet nur noch Digitalis, nachdem er bei vier mit Chinidin vorbehandelten Patienten eine Stunde nach dem Elektroschock Kammerflimmern auftreten sah. Die Erfolgsquote der Elektrotherapie des Vorhofflimmerns liegt nach HASSENRÜCK (13) bei durchschnittlich 80 - 90 %. Falls keine fortlaufende Nachbehandlung mit Chinidin erfolgt, kommt es nach HASSENRÜCK in den ersten Monaten in 85 % der Fälle zu einem Rezidiv. Demzufolge muß auf die Rezidivprophylaxe großer Wert gelegt werden.

Resorption, Metabolismus und Ausscheidung von Chinidin zeigen individuell große Schwankungen. Wegen der engen Verknüpfung von therapeutischem und toxischem Bereich ist es für die Dauertherapie aber besonders wichtig, die Dosierung so zu wählen, daß sich die Chinidin-Serumkonzentration in einer Spanne bewegt, in der zwar der angestrebte therapeutische Effekt erreicht wird, mit toxischen Erscheinungen aber noch nicht oder nur in unbedeutendem Maß gerechnet werden muß.

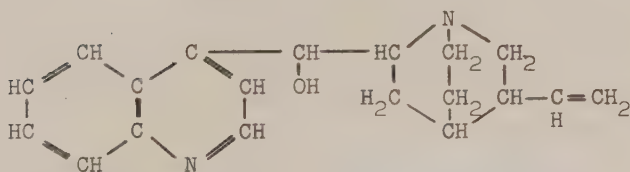
Da aber der Chinidin-Nachweis im Blut, Dosierung und therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen in der Literatur widersprüchlich beschrieben und beurteilt werden, sollen mit dieser Arbeit die heute bekannten pharmakologischen Daten zusammengefaßt, die Bestimmungsmethoden und das Verhältnis von Dosierung zum Blutspiegel bei Verwendung von Chinidin-Base und einem Depotpräparat experimentell überprüft werden.

Selbst in der neuesten Literatur findet man zum Teil recht widersprüchliche Angaben über die Pharmakologie des Chinidins. Sie sollen im folgenden Teil dieser Arbeit aufgezeigt oder gegenübergestellt werden.

a) Strukturelle Gesichtspunkte:

Fast alle antiarrhythmisch wirkenden Substanzen weisen ein einfaches oder mehrzyklisches Ringsystem auf, das über ein Brückenatom, welches O oder OH Substituenten trägt, mit einem, einen tertiären Stickstoff enthaltenden Teil gekoppelt ist. Dieser stickstoffhaltige Molekülteil muß keine Ringstruktur aufweisen (36,50). Führt man diesen tertiären Stickstoff aber in eine quaternäre Form über, so zeigt diese Verbindung eine zehn bis hundertfach stärkere hypotensive, aber dafür schwächere antiarrhythmische Wirkung (26). Von der großen Zahl der heute bekannten antiarrhythmischen Pharmaka haben bis auf einige wenige alle ein tertiäres Stickstoffatom im Molekül.

Chinidin - Struktur



Chinolin-Ring

Chinuclidin-Ring

b) Die Herzwirkungen des Chinidins

Erst seit die Pharmakokinetik die Möglichkeit bietet, mit radioaktiv markierten Molekülen die Verteilung eines Präparates im Körper genau zu verfolgen, kann man über die Herzwirkungen des Chinidins genauere Aussagen machen. So konnte nachgewiesen werden, daß sechs Stunden nach der Applikation das Herz in fast allen zellulären Strukturen Chinidin aufweist. Das meiste befindet sich in den Zellmembranen und Mitochondrien, möglicherweise in den Mitochondrienmembranen. Die Zellkerne enthalten einen geringeren Anteil. (10) Die Aufnahme von Hexosen in die Zelle wird, wie man heute annimmt, durch Chinidin an der Zellmembran gehemmt. (26). Es bewirkt auch eine schwache Hemmung der Herzmembran-ATPase (17). Ebenso werden der aktive und passive Kalium-Natrium Austausch über die Zellmembran verringert, der oxydative Metabolismus und die mechanische Aktivität des Herzens herabgesetzt (27).

Bei Hypokaliämie ist Chinidin weniger wirksam, bzw. es sind höhere Serumkonzentrationen notwendig (52/1). Es wurde berichtet, daß unter diesen Bedingungen selbst Konzentrationen von 20 μ /ml toleriert wurden. (23).

Kontraktilen, Schrittmacher- und Leitungsgewebe werden von Chinidin verschiedenartig beeinflusst. Die unter Chinidin beobachtete Abnahme der Kontraktilität (51) und die peripher-vasodilatierende Wirkung führen zu einem Blutdruckabfall (18). Kontraktilen Gewebe ist aber unter normalen Umständen weniger empfindlich als Leitungsgewebe, während ektopes Schrittmachergewebe auf Drogen empfindlicher reagieren kann als normales (30/32).

Chinidin zeigt eine blockierende Wirkung auf den Vagus, die zu einer Zunahme der Schrittmacherimpulse führt, aber unter Umständen auch zu einem antiadrenergen Effekt, der die Impulsbildung hemmt. Beim menschlichen Herzen mit Sinusrhythmus bewirken diese konkurrierenden Wirkungen nur wenig Veränderungen, meist eine geringe Frequenzzunahme. Aber bei Hyperthyreose oder in Fällen von exzessivem Sympathikotonus kann Chinidin eine relative Bradycardie hervorrufen (21/42). Die atrioventriculäre und intraventriculäre Reizleitung wird herabgesetzt (42). Dies zeigt sich im EKG zuerst in einer Verlängerung des P-R-Intervalls und des QRS-Komplexes. Die Refraktärzeit des Herzens wird verlängert (35). Das Verhältnis der Chinidinkonzentration zw. Serum und Herzmuskel ist etwa 1:10 bis 1:15 (26/27).

c) Resorption, Metabolismus und Ausscheidung von Chinidin

Man hatte bisher angenommen, daß Chinidin aus dem Magen wahrscheinlich nicht resorbiert wird (31). Erst vor wenigen Jahren konnte nachgewiesen werden, daß es im Magen und im Duodenum gut resorbiert wird. Die Aciditätsverhältnisse spielen für die Resorption keine Rolle (24). Der Abbau findet zum größten Teil in der Leber mit einer Halbwertszeit von zwei Stunden statt und wird durch Aldehydoxydasen katalysiert (26). Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. In 24 Stunden ist bis auf einen geringen Rest - 2 bis 3 % des maximalen Blutchinidinspiegels - die gesamte Chinidinmenge wieder ausgeschieden (26). Innerhalb der oben genannten Zeitspanne können aus dem Harn 10 - 50 % der zugeführten Chinidinmenge unverändert wieder nachgewiesen werden (38/37).

Bei Leber und Nierenerkrankungen findet man auf Grund des verzögerten Abbaus und der verzögerten Ausscheidung über längere Zeit erheblich höhere Serumkonzentrationen (37/40). Bei Lebererkrankungen z.B. wurden doppelt so hohe Serumkonzentrationen wie bei gesunden Probanden gemessen. Die Ausscheidung war bei diesen Patienten erst nach sechzig bis siebenzig Stunden beendet (24). Auch bei Herzerkrankungen wird über höhere Serumkonzentrationen und verzögerte Ausscheidung berichtet (24/14).

Die meisten Metaboliten sind Hydroxyderivate. Die Hydroxygruppen können entweder als phenolische Substituenten am Chinolin-Ring, als alkoholische am nicht aromatischen Chinuclidin-Ring oder an beiden Ringsystemen hängen. Die Derivate sind in Wasser besser löslich als Chinidin und weniger an Serumproteine gebunden (4). Am Kaninchen- und Hundeherzen zeigt das 2 - Hydroxychinidin nur etwa 1/3 der antiarrhythmischen Aktivität des Chinidins. Der Alkoholische Metabolit zeigt keine Wirkung (26).

d) Nebenwirkungen

Als Nebenerscheinungen treten hauptsächlich Appetitstörungen, Übelkeit, Schwindel, Schwächegefühl, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Hypotonie mit Kollaps, Fieber (24), Sehstörungen und flüchtige Taubheit auf (46). Auch Leukopenien, hämolytische Anämien (27), Thrombozytopenie, Lungenembolie (41) und bei den früher üblichen hohen Dosen Todesfälle 1 - 2,5 % werden in der Literatur beschrieben (37).

e) Beziehungen zwischen toxischen Begleitsymptomen
und der Serumkonzentration

Die Literaturangaben über toxische Begleiterscheinungen in Abhängigkeit von der Höhe der Chinidin-Serumkonzentration sind z. T. sehr widersprüchlich. Der Grund dafür dürfte in der Verschiedenartigkeit der Chinidinextraktion aus dem Serum zu suchen sein. Da die bekannten Chinidinmetaboliten wesentlich schwächere oder keine antiarrhythmische Wirkung zeigen, in hydrophilen Lösungsmitteln aber besser löslich sind als in hydrophoben, werden sie bei den unterschiedlichen Nachweismethoden verschieden stark erfaßt. So wird berichtet, daß die Therapie bei Serumkonzentrationen bis zu 5,9 mg/l nur in 5 % der Fälle wegen auftretender Nebenerscheinungen abgebrochen werden mußte, zwischen 8 und 11,9 mg/l in etwa 33 % und 14 mg/l aber in 70 % der Fälle (46). Andere Autoren beobachteten bei Serumkonzentrationen über 14 mg/l erhebliche Nebenerscheinungen nur bei 45 % der Patienten (37), während andere Autoren wiederum toxische Erscheinungen bei Blutspiegeln über 8 - 10 mg/l gesehen haben wollen (13).

f) Maßnahmen bei Chinidinintoxikationen

Zur Behandlung kardiotoxischer Erscheinungen unter einer Chinidintherapie wäre eine Substanz, welche das Chinidin von seinem Angriffspunkt verdrängt oder zumindest rasch inaktiviert, vonnöten. Solange dieses Antidot nicht gefunden ist, sollen nach HADLEY und CONN (27) intravenös eine pressorisch wirkende Substanz -Angiotensin, Isoproterenol- und, wenn die toxischen Erscheinungen nicht mehr zunehmen, entweder Natriumlactat oder das Dinatrium -Calciumsalz der

Äthylendiamintetraessigsäure appliziert werden. Stehen elektrische Entartungen im Vordergrund, ist eines der beiden letztgenannten Medikamente zu infundieren.

- g) Beziehungen zwischen Dosierung und therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen

Nach oraler oder parenteraler Applikation werden etwa 80 % des Chinidins an die Plasma-Albumine gebunden. Es dringt schnell in die Erythrocyten ein, so daß sich rasch ein annäherndes Gleichgewicht zwischen roten Zellen und Serum einstellt (9). Die in der Literatur beschriebenen Serumkonzentrationen berücksichtigen nur den sich im Serum befindlichen Teil.

Als therapeutisch wirksam werden Dosen bis zu 6 g Chinidin pro Tag empfohlen (7/46). Der günstigste Bereich wird mit 0,5 g pro die bis etwa 3,5 g pro die angegeben, je nach Behandlungsziel und appliziertem Präparat (3/13/24/26/33/34/37/46). Eine Beziehung zwischen Dosierung und Serumkonzentration läßt sich wegen individueller Schwankungen und, wie früher bereits erörtert, der Verschiedenartigkeit der Nachweismethoden aus der Literatur nicht ersehen.

- h) Kontraindikationen der Chinidintherapie

Als wichtigste Kontraindikationen der Chinidintherapie werden Hyperthyreose mit Steigerung des Grundumsatzes von mehr als 50 %, Überleitungsstörungen erheblichen Grades, Schenkelblockbilder, erhebliche Dekompensation und schwere organische Herzveränderungen genannt (45). Letzterer Kontraindikation wurde aber auch widersprochen (19).

B) MATERIAL UND METHODIK

1. Allgemeines zum Chinidinnachweis

Zum qualitativen und quantitativen Nachweis sehr geringer Mengen sich im Blut befindlicher Substanzen bedient sich der Analytiker heute hauptsächlich photochemischer und photophysikalischer Reaktionen. Die ersten grundlegenden Erkenntnisse über die Wirkung der Strahlung verdanken wir v. GROTHUS (1818) und DRAFER (1839) (23). Sie stellten folgenden Satz auf: Nur derjenige Bruchteil einfallender Strahlung vermag an einem Stoff Veränderungen physikalischer oder chemischer Natur hervorzurufen, der von dem betreffenden Stoff absorbiert wird. Reflektierte oder durchgelassene Energie hinterläßt keine Wirkung.

Wir unterscheiden bei den photochemischen Vorgängen zwei Gruppen: Vorgänge die unter Verbrauch von Strahlung ablaufen und solche bei deren Ablauf Strahlung entsteht. Bei den Strahlungsvorgängen haben wir -wie z.B. bei der Elektrolyse- zwischen dem Primärvorgang und der sekundären oder Folgereaktion zu unterscheiden. Bei der Elektrolyse spielt sich der Primärvorgang, der von dem Gesetz von Faraday beherrscht wird, zwischen Elektronen und Atomen oder Ionen ab. Bei den Strahlungsreaktionen erfolgt der Primärvorgang nach dem Gesetz der quantenhaften Absorption und findet zwischen den absorbierenden Molekeln und den Strahlungsquanten $h\nu$ statt. Der Ablauf der sekundären Reaktionen hängt in beiden Fällen von den jeweiligen besonderen Eigenschaften der Reaktionsteilnehmer und von den Versuchsbedingungen ab. Bei der Absorption von Strahlung erfahren Atome und Moleküle eine Anregung, deren Lebensdauer bei den Molekeln etwa 10^{-2} sec beträgt. Nach dieser Zeit gibt dieses nun energiereichere Teilchen das

aufgenommene Energiequantum z.B. als Resonanzfluoreszenz -Quant an und kehrt damit wieder in den Normalzustand zurück. Da Atome bzw. Molekeln nur ganz bestimmte Energiebeträge auf- und auch wieder abgeben können, läßt sich durch Messung der Fluoreszenzstrahlung die Konzentration einer Molekülart in einer Lösung bestimmen.

Chinidin wird auf Grund seiner Eigenschaft, in saurer wässriger Lösung unter ultravioletter Bestrahlung zu fluoreszieren, mit dem Verfahren der Fluoreszenz-Photometrie quantitativ nachgewiesen. Es zeigt dabei eine Fluoreszenzbande bei $2,1 \cdot 10^{-1}$. BRODIE und UDENFRIEND (5) haben 1943 eine Methode zur Chinidinbestimmung im Blut als erste veröffentlicht. Bis heute wurden in der Literatur mehrere Methoden beschrieben, deren Zweckmäßigkeit und Genauigkeit wir überprüft und in dieser Arbeit kurz aufgezeigt haben.

2. Chinidinnachweis nach vorheriger Extraktion mit Benzol

Die Extraktion mit Benzol geht auf BRODIE und UDENFRIEND (5) zurück. GUN CRAMER und B. ISAKSSON (6) veröffentlichten 1963 eine etwas abgeänderte Methode, die wir im Prinzip übernahmen.

In ein 15 ml Reagenzglas mit NS + Glasstöpsel werden nacheinander 1,0 ml 0,1 Natronlauge, 0,5 ml des zu untersuchenden Plasmas und 7,5 ml Benzol pipettiert. Das gut verschlossene Reagenzglas wird 15 Minuten geschüttelt und anschließend 5 Minuten bei 3000 U/Min zentrifugiert. Aus der überstehenden Benzolschicht werden 5,0 ml abpipettiert und in ein zweites Reagenzglas, in dem sich 5,0 ml 0,1 n-Schwefelsäure befinden gegeben. Dieses Gemisch wird wieder 15 Minuten geschüttelt. Aus der sich unten absetzenden Schwefelsäure werden etwa 3 ml in eine

+ NS = Normalschliff

Glaskuvette übertragen und die Fluoreszenz abgelesen. Wir verwendeten dafür das Photometer der Firma Eppendorf mit einem Fluoreszenzaufsatz (Primärfilter: 366 nm , Sekundärfilter 530 - 3000 nm).

Eichung des Photometers:

121 mg Chinidinsulfat werden in 0,1 n-Schwefelsäure ad 1000 aufgelöst (entspr.: 100 mg Chinidin/1000 ml 0,1 n-Schwefelsäure). 0,67 ml dieser Standardlösung werden mit 0,1 n-Schwefelsäure ad 100 verdünnt. Das Gerät wird mit dieser Standardlösung auf eine Fluoreszenz-Intensität 100 eingestellt. Als Nullwert dient eine 0,1 n-Schwefelsäure.

Um nicht für jeden Meßgang eine neue Eichlösung herstellen zu müssen, verwendeten wir das Standardglas Nr. 106502 der Firma Eppendorf, dessen Fluoreszenz gegen die Standardlösung gemessen wurde.

3. Andere Methoden des Chinidinnachweises aus dem Blut

a) Äthylendichlorid als Extraktionsmittel:

EDGAR und SOKOLOW (16) extrahierten Chinidin aus dem Serum mit Äthylendichlorid. Das Plasma wird mit dem Lösungsmittel und zehnprozentiger Natronlauge versetzt, zehn Minuten geschüttelt und dann, wie unter B) 2. beschrieben, weiter aufgearbeitet.

b) Aceton/Äthanol als Extraktionsmittel:

HAMFELT und MAHLERS (28) und BALATRE, LEFEVRE und MERLEN (2) trennten Chinidin von den Plasmaeiweißstoffen indem sie diese mit einer Mischung gleicher Volumina Aceton und fünfundneunzigprozentigem Äthanol fällten und anschließend abfiltrierten.

Die Eiweißfällung kann auch mit Metaphosphorsäure vorgenommen werden (5). Aus dem Filtrat läßt sich dann unter Zugabe einiger Tropfen Essigsäure und Schwefelsäure die Chinidinkonzentration direkt bestimmen.

c) Direktbestimmung aus dem Serum:

Als weitere Methode wird von NEWTON und CRAWFORD (39) die direkte Bestimmung aus dem Serum beschrieben. Dabei werden 0,05 ml Plasma mit 7,0 ml Schwefelsäure versetzt und die Fluoreszenz bei Anwesenheit der Plasma-Eiweißbestandteile bestimmt.

4. Chinidinbestimmung aus dem Harn:

BALATRE, LEFÈVRE und MERLEN (2) extrahierten Chinidin aus dem Harn mit einem Gemisch aus Aceton und Äthanol. Wir verwendeten Benzol als Extraktionsmittel und verfahren wie unter B)2. beschrieben. Der Urin wird vor der Chinidinbestimmung mit destilliertem Wasser im Verhältnis 1:40 verdünnt.

C) ERGEBNISSE

1. Chinidinbestimmung nach vorheriger Extraktion mit Benzol:

a) Rückgewinnungsversuche:

Um die Fehlerbreite dieser Methode der Chinidinbestimmung zu ermitteln, führten wir 100 Rückgewinnungsversuche durch. Dazu versetzten wir 1,9 ml Serum mit 0,1 ml einer Chinidin-Stammlösung, die 100 mg Chinidin pro 1000 ml 0,1 n-Schwefelsäure enthielt.

Wir erzielten eine Rückgewinnungsrate zwischen 83 % und 106 %. Die durchschnittliche Rückgewinnung betrug 90,55 %.

Fehlerrechnung:

Der Mittelwert der Einzelmessungen lag bei 4,53 mg/l.
Der mittlere Fehler der Einzelmessungen $S_{x_1} = \pm 0,279$ mg/l.
74 % der Einzelabweichungen waren kleiner als der mittlere Fehler des Mittelwertes $s\bar{x} = 0,072$ mg/l.

Um den Fehler von Parallelmessungen innerhalb eines Arbeitsganges zu ermitteln, versetzten wir das Serum von 20 Probanden mit einer bekannten Chinidinmenge und bestimmten von jeder Versuchsperson parallel bei einer Messung drei Proben.

Die mittlere Abweichung der Einzelmessungen betrug 0,08 mg/l.

Fehlerrechnung:

Der mittlere Fehler der Einzelmessung $S_{x_1} = \pm 0,0197$ mg/l.
Der mittlere Fehler des Mittelwertes $s\bar{x} = \pm 0,0025$ mg/l.

Wie die Fehlerrechnung zeigt, wird eine Genauigkeit erzielt, welche die Anwendung dieser Methode zur Überwa-

chung der Chinidinthherapie in der Klinik, rechtfertigt.

b) Stabilität chinidinhaltiger Seren:

Aus labortechnischen Gründen ist es nicht immer möglich, das Venenblut sofort nach Entnahme auf seinen Chinidingehalt zu untersuchen. Um die Haltbarkeit chinidinhaltiger Blutproben im Kühlschrank zu überprüfen, bestimmten wir bei zwei Probanden die Chinidin-Serumkonzentration ein zweites Mal nach einer Woche und bei zwei anderen Probanden nach zwei Wochen. Die Abweichungen der Analysen nach 7 bzw. 14 Tagen gegenüber der ersten Analyse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

1. Analyse:

Name des Probanden	11	17	11	17	9 Uhr
S. A.	2,90 ^{+) 2,10}	4,00	2,60	1,55	
V. B.	2,20	2,20	3,05	2,65	2,30
Sch. G.	3,00	2,80	1,55	2,00	1,35
P. G.	2,10	1,55	2,30	2,70	2,00

Analysen nach einer Woche

S. A.	2,95	2,15	4,00	2,60	1,55
V. B.	2,35	2,35	3,20	2,85	2,45

Analysen nach zwei Wochen

Sch. G.	3,15	3,10	1,85	2,30	1,65
P. G.	2,40	1,50	2,30	2,80	2,25

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, sind bei den Probanden S.A. und V.B. die Analysenwerte nach einer Woche zum Teil erhöht. Beim zweiten Probandenpaar ist eine noch deutlichere Erhöhung der einzelnen Analysenwerte

+) Als Maßeinheit gilt bei sämtlichen Analysenwerten in dieser Arbeit mg/l.

nach zwei Wochen zu beobachten. Die Chinidinbestimmung sollte demnach möglichst bald nach der Blutentnahme erfolgen.

c) Vergleichende Untersuchungen mit Chinidin als Reinalkaloid ⁺⁾ und als Depotpräparat ⁺⁺⁾

In der folgenden Versuchsreihe prüften wir das Verhalten der Blut-Chinidinkonzentration bei einer Einzeldosis von 1 g Chinidin nach dem Frühstück. Um die Verträglichkeit zu untersuchen, gaben wir als Testdosis am Vorabend 200 mg Chinidinum purum. Diese Testdosis bekamen alle Probanden sämtlicher Versuchsreihen. In Tabelle 2 und Abb. 1 sind die Ergebnisse dargestellt. Die Untersuchungen dieser Gruppe mußten wegen z.T. erheblicher Nebenerscheinungen nach vier Probanden abgebrochen werden.

TABELLE 2

Name des Probanden	10	12	14	16	18 Uhr
N. I.	4,20	2,90	2,35	1,80	1,45
M. S.	1,05	1,25	1,45	1,85	1,80
B. G.	3,80	3,65	3,20	2,00	1,90
C. A.	3,50	3,30	3,35	3,50	2,90

ABBILDUNG 1

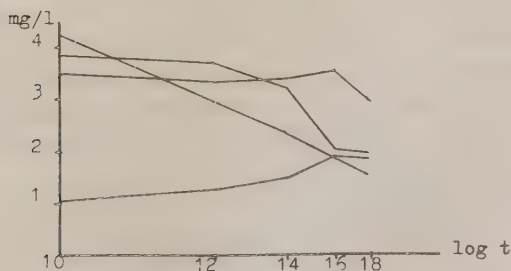


Abb. 1 zeigt, daß bei drei der vier Probanden bereits

⁺⁾ Chinidinum (purum) "MBK" Compretten

⁺⁺⁾ Chinidin-Duriles der Pharma Stern GmbH; im weiteren Verlauf dieser Arbeit als Duriles bezeichnet.

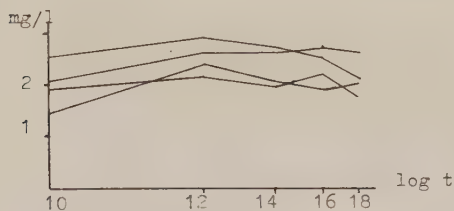
etwa zwei Stunden nach der Einnahme hohe Serumkonzentrationen zu beobachten sind, die aber nach etwa acht Stunden wieder auf ca. die Hälfte des Maximalwertes abgesunken sind.

Tabelle 3 und Abb. 2 zeigen das Verhalten der Chinidin-Blutkonzentration bei einer einmaligen Dosis von vier Duriles⁺) nach dem Frühstück. Nebenerscheinungen waren bei dieser Probandengruppe nur gering vorhanden.

TABELLE 3

Name des Probanden	10	12	14	16	18 Uhr
Sch. R.	1,90	2,15	1,95	2,20	1,75
R. G.	2,05	2,65	2,60	2,70	2,60
M. C.	1,45	2,30	2,05	1,90	2,00
B. B.	2,55	2,90	2,70	2,50	2,10

ABBILDUNG 2



Die Analysenwerte in Abb. 2 und Tabelle 3 zeigen, daß das Kurvenmaximum erst etwa vier Stunden nach der Medikamenteneinnahme auftritt, daß aber acht Stunden später die einzelnen Werte nur unwesentlich abgesunken sind. Die niederen Anfangskonzentrationen könnten einmal durch den Depot-Effekt und zum anderen durch den niederen Chinidingehalt der Duriles begründet sein.

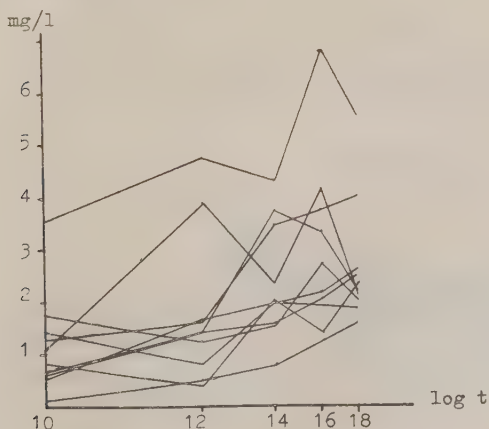
+) Eine Duriles enthält 250 mg Chinidinbisulfat.
Dies entspricht etwa 140 mg Chinidin als Alkaloid.

Um eine bessere Verträglichkeit zu erzielen, verteilten wir daraufhin die Gesamtmenge Reinchinidin auf fünf Einzeldosen á 200 mg. Die Probanden nahmen die erste Tablette nach dem Frühstück und die weiteren in Abständen von 2 1/2 Stunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle vier und Abb. 3 dargestellt.

TABELLE 4

Name des Probanden	10	12	14	16	18 Uhr
L. A.	1,75	1,25	1,50	2,70	2,00
M. K.	1,40	0,80	1,95	1,90	1,85
G. E.	3,55	4,75	4,30	6,80	5,55
T. S.	0,60	1,45	1,55	2,05	2,50
Z. F.	0,10	0,50	0,75	1,25	1,60
H. M.	0,65	1,40	3,75	3,35	2,20
E. R.	1,05	3,90	2,35	4,15	2,05
B. A.	0,55	1,65	1,95	2,15	2,60
B. D.	1,25	1,60	3,45	3,75	4,00
W. L.	0,80	0,40	2,00	1,40	2,30
Durchschn.	1,17	1,77	2,35	2,95	2,66

ABBILDUNG 3



Zwar zeigen die Mittelwerte der Tabelle 4 einen gleichmäßigen Anstieg im Tagesverlauf, die einzelnen Kurven in Abb. 3 weisen aber z.T. erhebliche Tagesschwankungen auf, die therapeutisch unerwünscht sind.

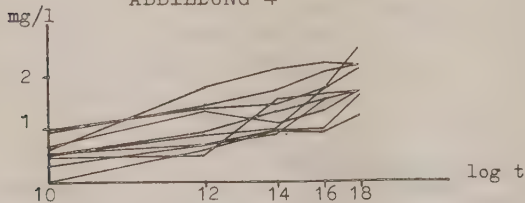
Die nächste Probandengruppe bekam fünf Duriles über den Tag verteilt. Die Tabletten wurden zu den gleichen Zeiten wie bei der Reinchinidin-Gruppe eingenommen.

Tabelle 5 und Abb. 4 zeigen das Verhalten der Chinidin-Serumkonzentration bei fünf Duriles in Abständen von 2 1/2 Stunden.

TABELLE 5

Name des Probanden	10	12	14	16	18 Uhr
G. B.	0,30	0,70	0,90	1,55	1,70
F. U.	0,60	1,80	2,15	2,25	2,20
O. A.	0,45	0,50	1,55	1,65	1,60
S. M.	0,50	0,90	1,00	1,75	2,55
P. J.	0,65	1,35	1,10	1,35	1,65
D. B.	0,95	1,45	1,75	2,05	2,20
B. U.	1,00	1,40	1,50	1,75	2,15
K. H.	0	0,60	0,95	0,95	1,25
G. H. D.	0,55	0,70	1,00	1,00	1,65
H. A.	0,50	0,95	1,35	1,60	1,65
Mittelw.	0,55	1,04	1,33	1,59	1,86

ABBILDUNG 4

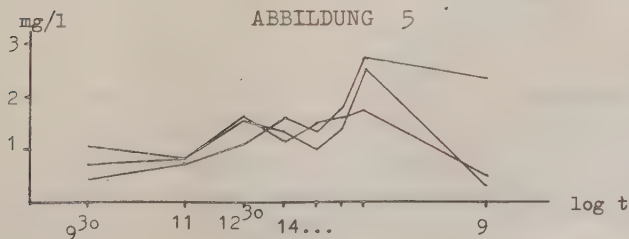


Der Vergleich von Abbildung drei und vier gibt die Überlegenheit des Depotpräparates bezüglich des Chinidin-Serumspiegels wieder. Das Tagesprofil der Chinidin-Serumkonzentration unter Chinidin-Duriles (Abb. 4) weist einen gleichmäßigen Anstieg bis zum Abend des Versuchstages auf, während bei der Einnahme von Chinidin-Base ein zackenförmiges Kurvenbild (Abb. 3) resultiert. Auch hier dürften die niedrigeren Serumkonzentrationen durch den geringeren Chinidingehalt der Duriles bedingt sein.

Die nächsten drei Probanden bekamen vier mal 200 mg Reinchinidin in Abständen von drei Stunden. Die erste Dosis erhielten sie um acht Uhr nach dem Frühstück. Aus einer Dauerkanüle entnahmen wir alle 90 Minuten Blut. Die letzte Probe wurde am folgenden Tag um 9 Uhr entnommen. Mit dieser Anordnung wollten wir das Verhalten des Chinidin-Serumspiegels am Versuchstag möglichst genau ermitteln. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 6 und Abb. 5.

TABELLE 6

Name des Probanden	9 ³⁰	11	12 ³⁰	14	15 ³⁰	17	18 ³⁰	9 Uhr
K. A.	0,40	0,75	1,10	1,60	1,35	1,80	2,75	2,35
J. L.	0,70	0,85	1,65	1,15	1,50	1,60	1,75	0,50
E. E.	1,05	0,85	1,60	1,35	1,00	1,40	2,55	0,30



Wie nach den Ergebnissen von Tabelle 4 und Abb. 3 zu erwarten war, traten auch hier erhebliche Schwankungen im Kurvenverlauf auf. Kurz nach der Tabletteneinnahme ist meist ein sehr deutliches Ansteigen der Serumkonzentrationen zu beobachten. Wenige Stunden später beginnen sie aber wieder deutlich abzufallen.

d) Chinidin-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von verschiedenen Duriles-Dosierungen

Die nächste Probandengruppe erhielt sieben Duriles im Abstand von je 90 Minuten. Da das Verhalten der Serumkonzentration in den ersten Stunden nach der Einnahme von ein oder zwei Duriles durch die bisherigen Untersuchungen hinreichend bekannt ist, wurde auf die Blutentnahme vor 14 Uhr verzichtet. Am folgenden Tag bestimmten wir die Restkonzentration um 9 Uhr. Tabelle 7 und Abb. 6 zeigen die Ergebnisse.

TABELLE 7

Name des Probanden	14	16	18	9 Uhr
M. H.	1,85	1,80	1,95	1,40
V. H.	1,65	2,10	2,15	0,85
K. A.	1,90	1,60	2,15	1,15
E. B.	1,10	2,30	2,50	0,75
U. G.	3,25	3,50	4,50	1,10
Mittelw.	1,95	2,26	2,65	1,05

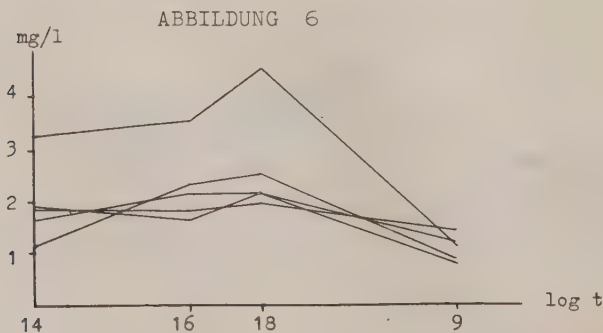
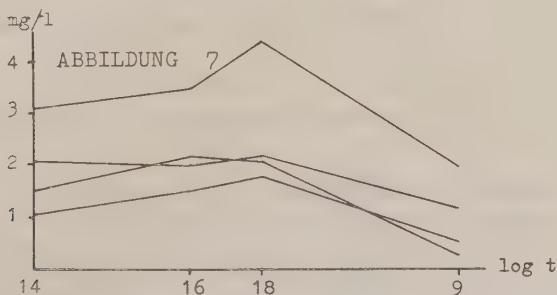


Tabelle 7 und Abbildung 6 zeigen, daß unter dieser Dosierung die Chinidin-Serumkonzentrationen langsam ansteigen und erst am Abend des Versuchstages einen Maximalwert erreicht haben.

Die folgende Gruppe erhielt vier mal zwei Duriles in gleichen Abständen über den Versuchstag verteilt. Die erste Dosis wurde um acht Uhr, die letzte um 17 Uhr gegeben. Bei einer Probandin mußte der Versuch nach der zweiten Dosis abgebrochen werden. Sie klagte über starke Übelkeit und zweimaliges Erbrechen. Die Serumkonzentrationen der restlichen Versuchspersonen sind in Tabelle 8 und Abb. 7 aufgezeichnet.

TABELLE 8

Name des Probanden	14	16	18	9 Uhr
H. A.	3,10	3,45	4,35	1,90
R. G.	1,50	2,10	2,05	0,25
M. J.	2,05	2,00	2,15	1,15
M. K.	1,05	1,45	1,75	0,50
Mittelw.	1,92	2,25	2,57	0,96

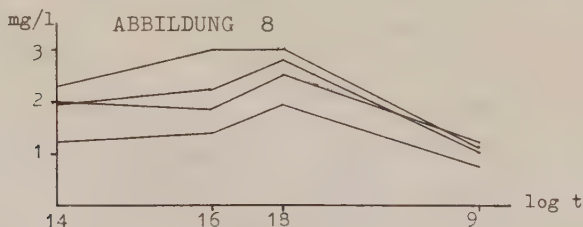


Auch in Abb. 7 erreichen die Chinidin-Serumkonzentrationen erst am Abend des Versuchstages ein Maximum. Die Erhöhung der Tagesdosis um ein Duriles bringt, im Vergleich zum vorangegangenen Versuch, keine Änderung des Chinidin-Blutspiegels.

Bei den folgenden Probanden erhöhten wir weiter die Tagesdosis. Sie erhielten neun Duriles auf drei Einzelgaben verteilt, um 9 Uhr, 12 Uhr und 15 Uhr. Bei einer Probandin trat zwar starke Übelkeit auf, der Versuch konnte aber fortgeführt werden. Bei einer zweiten wurde die Testdosis des Vorabends vertragen, am Versuchstag aber kurz nach der ersten Dosis eine Tachycardie beobachtet. Der Versuch wurde deshalb abgebrochen. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 9 und Abb. 8.

TABELLE 9

Name des Probanden	14	16	18	9 Uhr
Ch. T.	2,30	3,00	3,00	1,10
E. I.	1,95	2,20	2,80	1,05
G. M.	2,00	1,85	2,50	1,20
O. D.	1,20	1,40	1,95	0,75
Mittelw.	1,86	2,11	2,56	1,00



Diese Probandengruppe zeigt bereits um 14 Uhr höhere Chinidin-Serumkonzentrationen als die vorangegangenen. Alle vier Versuchspersonen haben um 18 Uhr eine Serumkonzentration zwischen 2 und 3 mg/l erreicht.

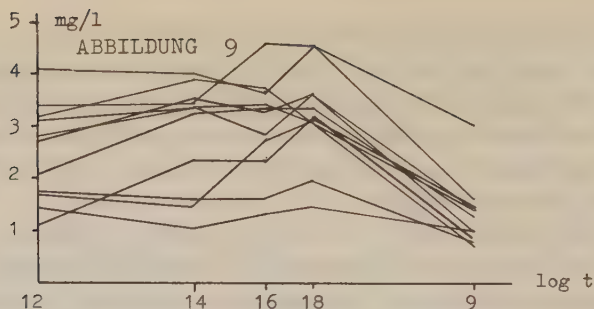
Der Vergleich der Abb. 6, 7 und 8 zeigt deutlich die Notwendigkeit einer möglichst hohen Anfangsdosis. Während die Mehrzahl der Probanden der Kurven 6 und 7 eine Serumkonzentration von 2 mg/l erst ab 16 Uhr geringfügig überschreitet, zeigen in Kurve 8 bereits um

14 Uhr drei der vier Versuchspersonen eine Konzentration von 2 mg/l oder darüber. Die Kurvenmaxima um 18 Uhr sind der geringfügig höheren Dosierung dieser Probandengruppe entsprechend, nur unwesentlich erhöht. Ebenso zeigt der Restblutspiegel am nächsten Morgen kaum eine Änderung.

Mit der folgenden Dosierungsvariante untersuchten wir die Verträglichkeit und die Serumkonzentration bei einer dreimaligen Gabe von Duriles vor den Mahlzeiten. Als Einzeldosis erhielten die Probanden 30 Minuten vor dem Frühstück vier, um 11 Uhr drei und um 16 Uhr zwei Duriles. Von dieser Gruppe mußten zwei Untersuchungen abgebrochen werden (18,2 % Unverträglichkeit). Bei einem Probanden trat eine Tachycardie auf, bei dem anderen ein uticarielles Exanthem. Beide hatten aber die Testdosis am Vorabend vertragen. Übelkeit wurde zwar z. T. beobachtet, zwang aber in keinem Fall zum Abbruch der Untersuchungen. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 10 und Abb. 9.

TABELLE 10

Name des Probanden	12	14	16	18	9 Uhr
A. F.	4,10	4,00	3,60	4,50	3,00
H. Sch.	3,40	3,40	2,85	3,60	1,00
S. Y.	1,70	1,45	2,75	3,15	1,45
S. F.	1,75	1,60	1,60	1,95	0,80
Z. R.	2,80	3,35	3,40	3,10	0,75
P. F.	2,70	3,50	3,30	3,60	1,40
M. F.	3,15	3,95	3,70	3,10	1,45
M. Ch.	3,10	3,45	4,60	4,55	1,65
B. A.	2,05	3,25	3,35	3,35	1,30
I. L.	1,10	2,35	2,30	3,20	0,80
N. H.	1,40	1,00	1,30	1,45	1,00
Mittelw.	2,46	2,84	2,97	3,23	1,33



Wie aus Abb. 9 ersichtlich ist, zeigen um 12 Uhr vier von elf Probanden (36,4 %) einen Chinidin-Serumspiegel unter 2 mg/l. Um 16 Uhr liegt er nur noch bei zwei Versuchspersonen darunter und steigt auch im weiteren Verlauf nicht mehr weiter an. Neun der elf Probanden weisen um 18 Uhr eine Blut-Chinidinkonzentration über 3 mg/l auf, die auch am nächsten Morgen bei acht Versuchspersonen noch über 1 mg/l liegt.

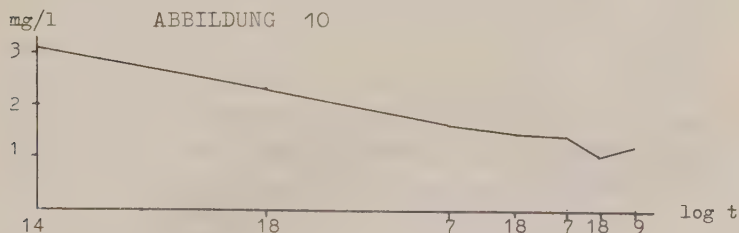
Ein Vergleich der Abb. 8 und 9 zeigt deutlich den Unterschied der Chinidin-Serumkonzentration, der sich zwischen einer Applikation vor und nach dem Essen ergab. Beide Gruppen erhielten neun Duriles. Die Probanden, die um 9 Uhr, 12 Uhr und 15 Uhr je drei Duriles bekamen, zeigen das Konzentrationsmaximum erst um 18 Uhr. Keine Versuchsperson weist eine Serumkonzentration über 3 mg/l auf. In der Vergleichsgruppe dagegen liegt die Chinidin-Serumkonzentration bei 63,6 % bereits um 14 Uhr deutlich über 3 mg/l. Die Nebenerscheinungen waren bei beiden Gruppen etwa gleich ausgeprägt. Wie zu erwarten war, werden bei einer Nüchternapplikation aber wesentlich früher höhere Blutkonzentrationen erreicht, die dann im Verlauf des Tages aufrechterhalten bleiben. Trotz der niedereren Dosis um 16 Uhr liegen die Chinidinkonzentrationen in dieser Probandengruppe am nächsten Morgen ungefähr auf gleicher Höhe mit der Vergleichsgruppe.

Bei den bisherigen Untersuchungen wiesen wir die Chinidin-Serumkonzentration nur am Versuchstag und am folgenden Morgen nach. Da hier noch eine Restkonzentration von ca. 1 mg/l bestand, haben wir versucht, eine Dosierungsvariante zu finden, mit der ein Blutspiegel von 2 - 3 mg/l über eine längere Zeitspanne erzielt werden kann.

Zunächst erhielt ein Proband am ersten Versuchstag nüchtern vier, um 11 Uhr zwei und um 20 Uhr drei Duriles. Am zweiten und dritten Tag bekam er je zwei Duriles vor dem Frühstück und um 20 Uhr drei. Blut entnahmen wir am ersten Versuchstag um 14 Uhr und 18 Uhr, am zweiten und dritten Tag um 7 Uhr und um 18 Uhr und am vierten Tag nochmals um 9 Uhr. Das Ergebnis zeigt Kurve 10 und Tabelle 11.

TABELLE 11

Name des Probanden	14	18	7	18	7	18	9 Uhr
R. R.	3,10	2,30	1,60	1,45	1,40	1,00	1,20

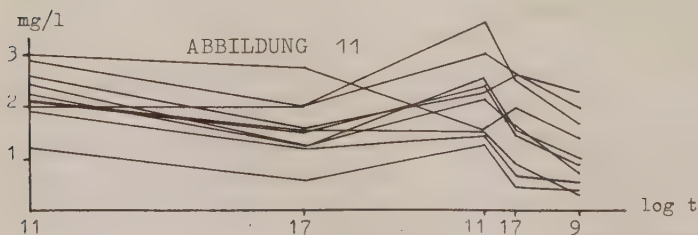


Wie aus obiger Kurve ersichtlich ist, tritt keine Kumulation auf, sondern die hohe Chinidin-Serumkonzentration des ersten Tages, unter neun Duriles, sinkt im weiteren Verlauf bei einer Dosis von nur fünf Duriles auf mehr als die Hälfte ab.

Die folgende Probandengruppe bekam am ersten Versuchstag eine halbe Stunde vor dem Frühstück und dem Abendessen je vier Duriles. Am nächsten Tag erhielt sie vor dem Frühstück drei, am Abend wieder vier Duriles. Einige Versuchspersonen klagten zwar über Übelkeit, in keinem Fall zwangen die Nebenerscheinungen aber zum Versuchsabbruch. In Tabelle 12 und Kurve 11 sind die Ergebnisse aufgezeichnet.

TABELLE 12

Name des Probanden	11	17	11	17	9 Uhr
A. B.	2,25	1,25	2,60	1,55	1,05
R. H.	1,20	0,60	1,30	0,50	0,40
K. M.	2,40	1,25	2,20	1,65	0,75
C. DZ.	2,10	1,50	2,45	1,50	0,95
J. Sch.	2,60	1,55	1,60	0,95	0,35
E. R.	1,90	1,20	1,50	0,75	0,60
A. S.	2,90	2,00	3,65	2,55	1,70
G. Sch.	3,00	2,80	1,55	2,00	1,45
B. V.	2,20	2,20	3,05	2,65	2,30
G. P.	2,10	1,55	2,30	2,70	2,00
Mittelw.	2,26	1,59	2,22	1,68	1,15



Um 11 Uhr weisen am ersten Versuchstag acht Probanden eine Chinidin-Serumkonzentration von 2 mg/l oder darüber auf. Um 17 Uhr des gleichen Tages, also kurz nach der Einnahme der zweiten Dosis ist die Chinidinkonzentration bei sechs Personen noch 1,5 mg/l oder darüber.

Um 17 Uhr des zweiten Versuchstages haben sieben Probanden einen Blut-Chinidinspiegel von über 1,5 mg/l, bei drei Personen ist die Konzentration aber unter 1,0 mg/l abgesunken. Mit dieser Dosierungsvariante läßt sich eine annähernd konstante Chinidin-Serumkonzentration erzielen, die einerseits im Bereich der therapeutischen Wirksamkeit liegt, andererseits noch keine toxischen Nebenwirkungen mit sich bringt.

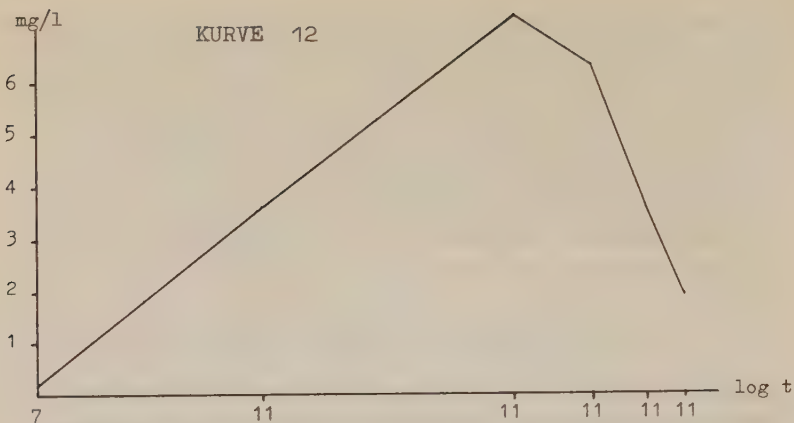
e) Regularisierungsversuch mit Chinidin-Duriles

Die Patientin R. B. wurde im Zustand nach einer Star Edwards Prothese der Mitralis, und nach vorangegangener gelungener Elektrokonzersion wieder bei uns mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmerflattern aufgenommen. Seit der Elektroschockbehandlung nahm die Patientin täglich drei mal eine Duriles. Wir versuchten mit einer Erhöhung der Tagesdosis die Rhythmisierung. Zunächst bestimmten wir die Chinidin-Serumkonzentration vor dem Frühstück. Anschließend gaben wir der noch nüchternen Patientin drei und vor dem Abendessen vier Duriles. Am nächsten und übernächsten Tag bekam sie zur gleichen Zeit die gleiche Dosis. Am vierten Behandlungstag erhielt die Patientin fünf Duriles über den Tag verteilt. Bereits am zweiten Behandlungstag stellte sich wieder ein Sinusrhythmus ein. Die Chinidin-Blutkonzentration zeigt die Tabelle 13 und die Kurve 12.

TABELLE 13

Name des Patienten	7	11	11	11	11	11	Uhr
B. R.	0,25	3,60	7,30	6,30	3,60	1,90 ⁺	

+) Die Patientin hatte vor der 11 Uhr -Blutentnahme zwei Duriles eingenommen.



Der starke Abfall der Serumkonzentration am vierten Behandlungstag ist einmal auf die Reduzierung der Tagesdosis und zum anderen auf den Übergang von Nüchternapplikation zu fünf auf den ganzen Tag verteilten Einzeldosen zurückzuführen. Bei der Patientin stellten sich am vierten Behandlungstag starke Nebenerscheinungen in Form von Übelkeit und Erbrechen ein. Trotz Beibehaltung dieser Dosierung wurde die Patientin nach weiteren vier Tagen wieder arrhythmisch.

f) Chinidinbestimmung im Harn

Die Chinidinbestimmung im Harn wurde nach der unter B) 4. beschriebenen Methode durchgeführt. Der Harn wurde im Verhältnis 1:40 mit destilliertem Wasser verdünnt und anschließend nach der oben angegebenen Methode aufgearbeitet.

In der folgenden Tabelle ist die Chinidin-Ausscheidung im Harn im Verhältnis zureingenommenen Chinidinmenge angegeben. Gesammelt wurde der 24-Stundenurin des Versuchstages.

Tabelle 12

Name	Dosis(mg)	% der eing. Menge
G.B.	1250 D ⁺)	32,5 ⁺⁺)
M.H.	1750 D	16,3
V.H.	1750 D	12,2
K.A.	1750 D	19,7
E.B.	1750 D	9,2
E.B.	2000 D	26,2
R.G.	2000 D	12,9
M.K.	2000 D	12,4
E.I.	2000 D	12,1
O.D.	2000 D	6,4
K.M.	1000 Ch ⁺⁺⁺)	11,5
E.G.	1000 Ch	18,8
M.H.	1000 Ch	9,7
L.R.	1000 Ch	20,8
L.W.	1000 Ch	21,3

2. Chinidinbestimmung nach der unter B) 3.b)
beschriebenen Methode:

Das Serum des Probanden E.E. (siehe Tabellè 6) wurde nochmals, aber jetzt nach der Eiweißfällungsmethode mit einem Gemisch aus Aceton/Äthanol untersucht. Es ergaben sich folgende Chinidin-Serumkonzentrationen:

9³⁰ 11 12³⁰ 14 15³⁰ 17 18³⁰ 9 Uhr
1,60 1,20 3,50 2,50 2,25 2,75 5,50 0,45

+) D = Chinidin-Duriles in mg

++) Ausscheidung in % ist bezogen auf Chinidin-Base

+++) Ch = Chinidin als Reinalkaloid

Wie ein Vergleich der in Tabelle 6 angegebenen Werte mit den jetzt gefundenen zeigt, unterscheiden sich beide Meßreihen erheblich.

3. Chinidinbestimmung nach der unter B) 3.c)
beschriebenen Methode:

Wir haben die Maßeinheiten dieser Methode im Verhältnis zu unserer Cuvettengröße abgeändert. Mit dem EPPENDORF Fluorometer läßt sich bei stärkster Strahlungsintensität nur eine um den Faktor 10 größere Konzentration, als sie in der Originalmethode beschrieben ist, nachweisen.

Es wurden 0,5 ml Serum mit 6,5 ml 0,1 n-Schwefelsäure versetzt und die Konzentration direkt abgelesen.

Bei dem Versuch das Fluorometer mit einem Leerplasma auf einen 0-Wert zu eichen, erhielten wir mit fünf Proben folgende Ausschläge:

1,80⁺; 1,50; -1,0; 4,5; -1,80;

Das Fluorometer war, wie obige Werte zeigen, nicht zu eichen.

+) Diese Konzentration würde für die vier anderen Messungen als 0-Wert angenommen.

D) DISKUSSION

1. Chinidinbestimmung nach der unter C) 1. beschriebenen Methode:

a) Rückgewinnungsversuche

Die Angaben über Rückgewinnungsraten differieren in der Literatur von 91,2 bis zu 99,4 % (6/11/16/28). Die einzelnen Werte streuen zwischen 70 und 118 %. Nach unserer Methode erhielten wir eine Streuung von 83 bis 106 % und einen Durchschnittswert von 90,55 %. Wir haben versucht die Rückgewinnungsrate durch längeres Extrahieren zu erhöhen. Dabei brachte eine Verdoppelung der Extraktionszeit keinen Erfolg.

Um die Fehlerbreite innerhalb eines Arbeitsganges zu ermitteln, machten wir, wie unter C) 1.a) angegeben, sechzig Chinidinbestimmungen. Es ergab sich ein mittlerer Fehler von $\pm 0,08$ mg/l. In der Literatur schwanken die Angaben über die Fehlerbreiten einzelner Extraktionsmethoden zwischen $\pm 0,03$ mg/l (44) und $\pm 0,3$ mg/l (39).

b) Stabilität chinidinhaltiger Seren

Die von GRUNDLER (24) gemachten Angaben über die Stabilität chinidinhaltiger Seren konnten wir nur bedingt bestätigen. Er fand nach sieben Tagen einen Anstieg um 3 bis 5 %. Bei unseren Untersuchungen war die Chinidinkonzentration in einem Fall geringer geworden. Dieser Wert liegt aber innerhalb der Fehlerbreite der Bestimmungsmethode. Durchschnittlich ergab sich nach einer Woche jedoch ein Anstieg von 10,3 %. Nach einer weiteren Woche stieg der Durchschnittswert auf 11,2 % an. Dieser Konzentrationsanstieg ist auf fluoreszierende Autolyseprodukte von Plasmaeiweißkörpern zurückzuführen (22). Die Chinidinbestimmung sollte aus diesen Gründen möglichst bald nach der Blutentnahme durchgeführt werden.

c) Serumkonzentrationen nach oraler Applikation
von Chinidinum purum

HAMFELT und MALERS (28) und LYON und De GRAFF (37) berichteten, daß bei oraler Applikation von Chinidinsulfat (ohne Depotwirkung) die Serumkonzentration nach durchschnittlich 2 - 3 Stunden ein Maximum erreicht, nach acht Stunden nur mehr die Hälfte der Maximalkonzentration zeigt und nach 24 Stunden wieder auf null abgesunken ist. CRAMER et al. (7) beobachteten den gleichen initialen Gipfel, jedoch konnten sie nach 24 Stunden noch 14 % der Maximalkonzentration nachweisen.

Die unter C)1.c) in Tabelle 2 aufgeführten Ergebnisse bestätigen diese Literaturangaben. Nach oraler Applikation von 1 g Chinidinumpurum sinkt die Chinidin-Serumkonzentration bei zwei Versuchspersonen nach 8 Stunden auf etwa die Hälfte der Maximalkonzentration. Die niederen Blutkonzentrationen des Probanden M. S. könnten mit einem Zustand nach Magenresektion in Verbindung gebracht werden. Der langanhaltende hohe Blutspiegel des Probanden C. A. ist vielleicht durch eine Fettleber und Linksinsuffizienz zu erklären.

Wird die Dosis von 1 g Chindinum purum in fünf Einzeldosen über den Tag verteilt, so resultieren (siehe Abbild. 3) sehr unterschiedliche Serumkonzentrationen. Die in der Mehrzahl der Fälle auftretenden Tagesschwankungen sind therapeutisch unerwünscht. Besonders deutlich zeigen sich diese Schwankungen der Chindin-Serumkonzentration in Abbildung 5. Der von CRAMER et al. (7) beobachtete Restspiegel am Morgen nach dem Versuchstag wird hier wiedergefunden. Der Proband K. A. (tab. 6), bei dem nach 24 Stunden noch eine Konzentration von 2,35 mg/l gemessen wurde, lag wegen eines chronischen Harnwegsinfektes und Linksinsuffizienz mit Bigeminus in stationärer Behandlung. Bromthalein, SGOT und SGPT

waren leicht erhöht. Die Chinidinkonzentration der beiden anderen Probanden betrug am nächsten Morgen noch 28,5 % bzw. 11,7 % des Maximalwertes des Vortages.

Die erheblichen Tagesschwankungen nach der Applikation von Chinidinum purum, vor allem des Absinken während der Nachtstunden auf Konzentrationen, die sicherlich unter dem therapeutisch wirksamen Blutspiegel liegen, und die relativ schlechte Verträglichkeit, stellen einen großen Nachteil des reinen Chinidins dar.

d) Serumkonzentrationen nach der Applikation von Chinidin-Duriles

Die Probanden, deren Chinidin-Serumkonzentrationen in Tabelle 3 aufgezeichnet sind, bekamen nach dem Frühstück vier Duriles. Wie die Abbildung 2 zeigt, ist etwa vier Stunden nach Einnahme die maximale Blutkonzentration erreicht. Im weiteren Tagesverlauf fallen die Konzentrationen nur unwesentlich ab. Zwei der vier Probanden berichteten über leichte Übelkeit. Die von uns gemessenen Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von CRAMER et al. (7) genau überein. Die Autoren verabreichten ihren Probanden das gleiche Depotpräparat in einer Dosierung von 12,5 mg/kg Körpergewicht vor dem Frühstück. Dies entspricht ungefähr unseren Verhältnissen. Die Chinidinbestimmung führten die Autoren nach dem gleichen Verfahren durch wie wir. Sie erhielten das Konzentrationsmaximum ebenfalls etwa vier Stunden nach der Applikation, und Werte zwischen 0,5 mg/l und etwa 2 mg/l. Die Durchschnittswerte lagen zwischen 1 und 1,5 mg/l. Diese maximale Serumkonzentration hielt sechs bis acht Stunden an, bevor sie abzufallen begann. Die von CRAMER und von uns gefundenen Konzentrationen weichen von anderen Literaturangaben zum Teil erheblich ab.

REPLOH, BENDER und SCHMIDT (40) berichten über Blutspiegel von 0,7 - 1,2 mg/l bereits nach der Gabe von einer Duriles. Bei einer Dosiserhöhung auf drei mal eine Duriles am ersten Versuchstag und vier Duriles am zweiten Tag konnten die Serumkonzentrationen von 3 - 7 mg/l bei gesunden Versuchspersonen messen.

DELIUS (13) berichtete über Konzentrationen von 6 - 7 mg/l nach täglichen Dosen von drei mal zwei Duriles. Nach drei mal einer Duriles erhielt der Autor bereits Blutspiegel zwischen 3 und 4 mg/l.

Auch CULLHED, HAMFELD und MALERS (11) fanden nach drei Duriles etwas höhere Serumkonzentrationen als wir. Diese höheren Werte wurden mit Bestimmungsmethoden gemessen, welche die Metaboliten weit mehr miteinfassen als unsere Chindin-Nachweismethode.

Da nach den Untersuchungen von HADLEY, CONN und LUCHI (26) die Chinidinmetaboliten aber weit weniger antiarrhythmisch wirksam sind, lassen diese Werte keine genauen Rückschlüsse auf Dosierung und therapeutisch wirksame Blutkonzentrationen zu.

Um zu den mit Chindinbase (Tab. 4) erzielten Chinidin-Serumkonzentrationen vergleichbare Ergebnisse mit Duriles zu erhalten, gaben wir 5 Duriles über den Versuchstag verteilt. Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, erhält man mit dieser Dosierungsvariante im wesentlichen konstant ansteigende Konzentrationen, die nach zehn Stunden alle zwischen 1,5 und 2,5 mg/l liegen. Ein Vergleich der Abbildung 3 und 4 zeigt deutlich die Überlegenheit des Depotpräparates gegenüber Chinidinum purum.

Um höhere Serumkonzentrationen zu erreichen, haben wir in den nächsten Untersuchungen die Dosierung bis auf neun Duriles pro die gesteigert. Eine Probandengruppe erhielt sieben Duriles in gleichen

Zeitabständen (Tab. 7 Abb. 6), die andere vier mal zwei (Tab. 8 Abb. 7) und die dritte drei mal drei Duriles (Tab. 9 Abb. 8). In allen drei Versuchsreihen liegen die Chinidin-Serumkonzentrationen am nächsten Morgen um 9 Uhr noch über 0,5 mg/l. Nur bei einem Probanden sank der Blutspiegel auf 0,25 mg/l (Tab. 8). Es fällt auf, daß bei allen drei Versuchsreihen die Serumkonzentrationen um 16 Uhr meist zwischen 2 und 3 mg/l liegen, obwohl in der Dosierung ein Unterschied bis zu zwei Duriles besteht. Eine ähnliche Beobachtung wurde auch von LYON et al. (37) mitgeteilt. Er berichtet, daß bei Chinidinapplikation in Abständen von zwei Stunden nach der 5. Dosis eine gewisse Sättigung eingetreten war. Wird diese Dosierung fortgesetzt, so tritt kein wesentlicher Anstieg der Serumkonzentration mehr auf, obwohl damit aber die Gesamtdosis erhöht wird.

Da bisher, abgesehen von zwei Probanden, bei denen der Versuch wegen Unverträglichkeitserscheinungen abgebrochen werden mußte, nur relativ selten über erhebliche Nebenwirkungen berichtet wurde, untersuchten wir in der folgenden Testreihe die Verträglichkeit der Chinidin-Duriles bei Applikation vor den Mahlzeiten.

Die Versuchspersonen bekamen 4 Duriles vor dem Frühstück, drei vor dem Mittagessen und vor dem Abendessen nochmals zwei.

Die Ergebnisse, in Abb. 9 dargestellt, zeigen, daß bei einer Applikation des Präparates vor den Mahlzeiten die Chinidin-Serumkonzentrationen, wie zu erwarten war, wesentlich höher liegen als bei der Einnahme nach dem Essen. Allerdings mußte in dieser Versuchsgruppe die Untersuchung bei einem Probanden wegen einer Tachycardie und bei einem zweiten wegen eines, sich rasch entwickelnden urticariellen

Exanthems abgebrochen werden. Beide Probanden hatten am Vorabend aber die Testdosis vertragen.

Ein Vergleich zwischen Abb. 8 und 9 zeigt, daß bei der "Nüchterngruppe" um 14 Uhr die Durchschnittskonzentration bei 2,84 mg/l liegt, während die Vergleichsgruppe nur eine Konzentration von 1,86 mg/l aufweist. Dies bedeutet eine Zunahme um 53 %. Die Werte um 18 Uhr sind um 23 % und die Konzentrationen um 9 Uhr am folgenden Tag, um 31 % höher. Die Verträglichkeit des Präparates bei Nüchternapplikation hat sich im Vergleich zur Einnahme nach den Mahlzeiten nur unwesentlich verschlechtert. Die Serumkonzentrationen erreichen aber früher einen bedeutend höheren Wert. Der Vorteil einer Nüchternapplikation scheint mit diesen Untersuchungen bewiesen zu sein.

Nachdem bei den bisherigen Untersuchungen die Serumkonzentrationen nur über etwa 24 Stunden kontrolliert wurden, sollte bei weiteren Dosierungsvarianten die Medikation auf zwei Tage ausgedehnt und die Chinidin-Blutkonzentrationen drei Tage kontrolliert werden.

CRAMER et al. (7) berichten über eine Langzeitbehandlung mit Chinidin-Duriles. Sie gaben zwischen 1 und 3 g täglich im Abstand von 12 Stunden auf zwei gleiche Dosen verteilt. Die gemessenen Konzentrationen lagen im Mittel zwischen 1,6 und 3,3 mg/l nach einer Behandlungsdauer von einer Woche und nach zwei Monaten zwischen 1,2 und 3,2 mg/l. Die Autoren berichten über einen kumulativen Effekt in den ersten drei bis vier Tagen der Behandlung.

Bei unseren Untersuchungen prüften wir das Verhalten der Chinidin-Serumkonzentration bei abnehmender Dosierung in einem Vorversuch an einem Probanden.

Wie die Abb. 10 zeigt, kann das durch eine hohe Anfangsdosierung erzielte Konzentrationsmaximum des ersten Versuchstages bei einer etwas niedrigeren Dosis an den beiden folgenden Tagen nicht gehalten werden. Die Serumkonzentration sank unter einer Dosis von 5 Duriles am Abend des dritten Versuchstages bis auf 1,0 mg/l ab. Ein kumulativer Effekt konnte demnach nicht beobachtet werden.

Da durch obigen Versuch eine Kumulation ausgeschlossen werden konnte, bekamen die folgenden Versuchspersonen am ersten Tag zwei mal vier, am zweiten Tag vor dem Frühstück nur mehr drei, vor dem Abendessen wieder vier Duriles. Wie die Abb. 11 zeigt, kann mit dieser Dosierungsvariante ein ziemlich konstanter Chinidin-Blutspiegel zwischen 1,5 und etwa 3 mg/l aufrecht erhalten werden. Unsere Ergebnisse bestätigen somit die Messungen von CRAMER und Mitarbeiter (7).

Abb. 12 zeigt das Verhalten des Chinidin-Blutspiegels bei einer Patientin unter einem Regularisierungsversuch mit Chinidin-Duriles. Ein Vergleich der Abb. 11 und 12 bestätigt die früher gemachte Aussage, daß bei Herzerkrankungen wesentlich höhere Konzentrationen beobachtet werden. Die Patientin war nach gelungener Elektrokonzersion unter einer Dosierung von drei Duriles wieder arrhythmisch geworden. Da sich unter sieben Duriles sehr bald wieder ein Sinusrhythmus einstellte, kann darauf geschlossen werden, daß eine Dosierung von drei mal eine Duriles zur Nachbehandlung zu niedrigeren Serumkonzentrationen ergibt. Die extrem geringe Anfangskonzentration von 0,25 mg/l unter einer längeren Behandlung mit drei Duriles pro die könnte vielleicht mit einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme erklärt werden.

2. Chinidinbestimmung im Harn

Die in der Literatur beschriebene Chinidinausscheidung konnten wir bestätigen (26). Bei unseren 15 Versuchspersonen lag die Ausscheidungsquote zwischen 6,4 und 32,5 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Depotpräparat und Chinidinum purum ist, wie Tabelle 12 zeigt, nicht ersichtlich.

3. Andere Chinidinnachweismethoden aus dem Blut

a) Äthylendichlorid als Extraktionsmittel

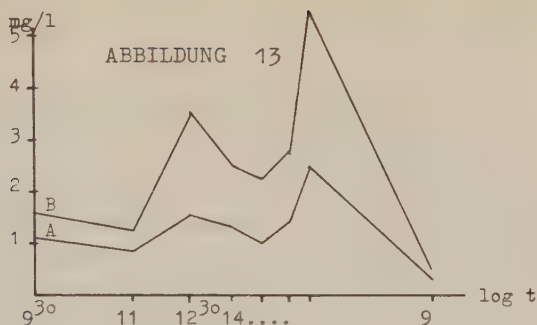
CRAMER und ISAKSSON (6) berichten über ihre Erfahrungen mit Äthylendichlorid als Extraktionsmittel. Sie beschreiben, daß die Benzolextraktion der Äthylendichloridmethode überlegen ist, da bei der Verwendung von Äthylendichlorid mehr Metaboliten miterfaßt werden und in der Äthylendichloridphase zudem noch interferierende Substanzen erscheinen, die das Ergebnis verfälschen. Wir haben diese Methode nicht nachgeprüft.

b) Äthanol/Aceton als Extraktionsmittel

CULLHED, HAMFELT und MALERS (11) bewiesen mittels Dünnschichtchromatographie, daß bei dieser Methode der Metabolit Hydroxychinidin miterfaßt wird. Sie bekamen von der AB HÄSSLE, Göteborg, aus Urin extrahiertes Hydroxychinidin zur Verfügung gestellt. Wir wollten alle bekannten Nachweismethoden ebenfalls mittels Dünnschichtchromatographie auf diesen Metaboliten untersuchen. Leider konnte uns die Fa. AB HÄSSLE keine Vergleichssubstanz zur Verfügung stellen.

Wir haben daher einen direkten Vergleich zwischen der Extraktion mit Benzol und Aceton/Äthanol wie unter C) 2. beschrieben durchgeführt. Abb. 13 zeigt

das Ergebnis.



Bei der Kurve B liegen die Werte zum Teil um 100 % über denen der Kurve A.

Zudem hängt die Fluoreszenzstärke vom pH der Lösung ab (28). Die Autoren zeigen die Zunahme der Fluoreszenz bei abnehmendem pH-Wert. Sie änderten die Aciditätsverhältnisse durch Zugabe von zwei bis sieben Tropfen 20 %iger Schwefelsäure. Die Fluoreszenz stieg dadurch von 57 % auf 65 % an, was einer Konzentrationsänderung von 10,4 auf 11,8 mg/l entspricht. Allein deswegen ist diese Methode der Extraktion mit Benzol an Genauigkeit unterlegen.

c) Direktbestimmung aus dem Plasma

Die von NEWTON und CRAWFORD (39) beschriebene Methode der Chinidinbestimmung aus dem Plasma ließ sich mit unserem Photometer nur in einer zehnfach höheren Chinidinkonzentration durchführen. Wie die unter C) 3. aufgeführten Ergebnisse zeigen, war es nicht möglich das Gerät mit einem chinidinfreien Serum auf einen Nullwert zu eichen. Von fünf verschiedenen Seren streuten die Fluoreszenzwerte von + 250 % bis - 100 %. Da diese Methode zudem sämt-

liche Chinidinmetaboliten miterfassen würde, ist sie für die Überwachung einer Chinidinthherapie ungeeignet.

4. Literaturangaben über Dosierung und Blutkonzentrationen nach Applikation von Chinidinum purum und Chinidinsulfat:

SOKOLOW und BALL (46) geben zur Rhythmisierung Dosen zwischen 0,4 g und 0,6 g fünfmal täglich in Abständen von zwei Stunden. Gelegentlich erhöhten sie diese zweistündlichen Gaben sogar bis auf 1,2 g. Traten geringfügige gastrointestinale Störungen oder elektrocardiographische Veränderungen bei Tagesdosen von zwei bis drei Gramm auf, so setzten sie diese Dosierung vor einer weiteren Erhöhung der Tagesdosis noch zwei bis drei Tage lang fort. Chinidin extrahierten sie aus dem Serum mit Äthylendichlorid. Mit den oben angegebenen Tagesdosen erzielten SOKOLOW und BALL Serumkonzentrationen bis zu 20 mg/l und höher. In den meisten Fällen beobachteten sie aber eine Konversion bei Konzentrationen zwischen 3 und 6 mg/l.

GRUNDLER (24) gibt mit dem Ziel der Regularisierung am ersten Tag fünf Einzeldosen von 0,2 g des Reinalkaloids, am zweiten Tag acht mal 0,3 g und am dritten Tag acht mal 0,4 g, und mißt unter diesen Dosen Chinidin-Serumkonzentrationen bis zu 20 mg/l. Er fand bei seinen Untersuchungen über die Resorptionsverhältnisse von Chinidin, Chinidinsulfat und einem Depotpräparat ⁺⁾ sehr unterschiedliche Serumkonzentrationen. Chinidinum purum ergibt einen Maximalwert von 3,35 mg/l 2 1/2 Stunden nach der Applikation von 0,4 g. Bei entsprechender Dosierung fand er bei Chinidinsulfat einen Maximalwert von 2,5 mg/l nach 2 3/4 Stunden und bei Quinaglute von 3,1 mg/l

⁺⁾ Quinaglute

nach 4 1/2 Stunden. Die Zeitspanne, während welcher 80 % des Maximal-Blutspiegels beobachtet wurde, gibt GRUNDLER mit 5 Stunden für das Depotpräparat und etwa 4 1/2 Stunden für die beiden anderen Präparate an.

ROKSETH (41) gibt mit dem Ziel der Konversion an aufeinanderfolgender Tagen Dosen von 3 mal, 4 mal, 6 mal, 8 mal und dann noch zwei Tage lang 12 mal 0,3 g Chinidinsulfat. Vor jeder Chinidinapplikation wurde der Puls kontrolliert, mindestens einmal täglich ein EKG abgeleitet und zweimal täglich das Herz auskultiert. Unter diesen hohen Dosen beobachtet er allerdings bei 63 von 200 Patienten Nebenwirkungen von Seiten des Herzens. Zur Nachbehandlung gab er noch die halbe Dosis, die zur Rhythmisierung nötig gewesen war, mindestens aber 3 oder 4 mal 0,3 g pro die.

LJUNG (34) gab vor der Möglichkeit der Regularisierung mit Elektroschock alle zwei Stunden, mit Ausnahme der Nachtstunden, 0,4 g Chinidin. War nach zwei Tagen kein Erfolg eingetreten, so wurden diese zweistündlichen Dosen auf 0,5 g und in einzelnen Fällen auf 0,6 g erhöht. Eine Nachbehandlung mit 3 - 4 mal 0,1 g - 0,2 g, betrachtete er als zu nieder dosiert.

KORSGREN (33) et al. schlagen eine Erhaltungsdosis vor wenigstens 1,2 bis 1,6 g Chinidinsulfat pro die vor.

CRAMER, VARNAUSKAS und WERKÖ (8) gaben 4 mal täglich in Abständen von vier Stunden je 0,3 - 0,5 g Chinidinsulfat und konnten unter dieser Dosierung nach drei Monaten eine Chinidin-Serumkonzentration von durchschnittlich 1,6 - 3,6 mg/l nachweisen. Sie extrahierten das Chinidin aus dem Serum mit Benzol. LYON und De GRAFF (37) berichten über die Schwierigkeiten der Metabolitentrennung vor der Chinidinbestimmung. Um eine genaue Aussage über therapeutisch

wirksame Konzentrationen machen zu können, müßte eine Abtrennung der Metaboliten mittels chromatographischer Verfahren erfolgen. Unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten sollte, nach Meinung von LYON und De GRAFF, die Chinidin-Serumkonzentration zwischen 3 und 5 mg/l liegen. Als Anfangsdosierung empfehlen die Autoren 0,4 g Chinidinsulfat alle 6 Stunden. Bei höheren Dosen als 3 g pro die schlagen sie eine Kontrolle der Therapie durch das EKG vor. Ist das Ziel der Therapie die Behandlung einzelner rezidivierender ektooper Reize, so geben sie vier mal 0,2 g Chinidinsulfat pro die und steigern in fünftägigen Intervallen bis die Minimaldosis gefunden ist, bei der ein Wiederauftreten der Extrasystolen nicht mehr beobachtet wird.

STEIM (47) sieht das wesentlichste Problem bei der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus nach gelungener elektrischer Regularisierung in der Durchführung einer konsequenten Nachbehandlung. Er hält eine Dauertherapie von 3 mal 0,2 g Chinidinsulfat pro die zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus für notwendig.

BLACK, LOWN und BARTHOLOMAY (3) berichten über ihre Erfahrungen mit Chinidinsulfat vor und nach Valvuloplastik bei Mitralstenosen. Sie gaben drei Einzeldosen von 0,3 g am Tag vor der Operation, am Operationstag und danach alle sechs Stunden 0,3 g, anfangs i.m. später oral. Sie beobachteten unter dieser Dosierung eine statistisch hochsignifikante Wirkung ($p < 0,001$). Bei Dosen zwischen 0,8 und 1,3 g pro die waren die Erfolge annähernd so gut. Unter dieser Dosierung konnten sie Chinidin-Blutspiegel von 4,4 - 4,7 mg/l messen. Leider geben die Autoren in ihrer Veröffentlichung nicht die Chinidin-Bestimmungsmethode an.

HADLEY, CONN und LUCHI (26) beobachteten bei Chini-

din-Serumkonzentrationen unter 2 mg/l keinen antiarrhythmischen Effekt.

DITLEFSEN (14) ist der Meinung, daß einmalige orale Gaben von weniger als 0,6 g pro die -als Reinalkaloid- nur subtherapeutische Konzentrationen ergeben. Zwischen 0,6 und 2,4 g täglich werden therapeutisch wirksame Blut-Konzentrationen erreicht.

5. Literaturangaben über Dosierung und Blutkonzentrationen nach Applikation von Chinidin-Duriles

SIITONEN (44) machte vergleichende Untersuchungen über Chinidinsulfat und einigen Depotpräparaten. Er gab seinen Probanden an drei aufeinanderfolgenden Tagen um 8 Uhr und um 20 Uhr jeweils 0,4 g der verschiedenen Chinidin-Präparate. Blut zur Bestimmung der Chinidin-Serumkonzentration wurde am zweiten, dritten und fünften Tag um 8 Uhr vor der Tabletteneinnahme, sowie am zweiten und dritten Tag um 22 Uhr, also zwei Stunden nach der Tabletten-einnahme, entnommen. Nach Gaben von Chinidinsulfat betrug die gemessene Minimalkonzentration während der Versuchsperiode etwa die Hälfte der Maximalkonzentration, nach Chinidin-Duriles etwa 80 % des Maximalwertes. Die Mittelwerte der Chinidin-Serumkonzentrationen der Probanden, die Chinidinsulfat erhalten hatten, lagen zwischen 2 und 5 mg/l. Diejenigen Versuchspersonen, die Chinidin-Duriles erhielten, zeigten Blutspiegel zwischen 2 und 3 mg/l. Chinidin extrahierte er nach BRODIE und UDENFRIEND (5) mit der Metaphosphorsäure-Methode. Metaboliten werden dabei stärker miterfaßt als bei unserer Bestimmungsmethode.

DELIUS (13) berichtet über seine Erfahrungen mit Chinidin-Duriles zur Langzeitbehandlung nach Elektroreduktion. Mit drei mal täglich ein bis zwei Duriles

konnte er Chinidin-Serumkonzentrationen zwischen 3 und 7 mg/l nachweisen, die über einen Zeitraum von ca. 10 bis 12 Stunden ungefähr konstant blieben. Leider gibt der Autor bei seiner Veröffentlichung nicht die Chinidin-Extraktionsmethode an.

DOLEGA (15) schlägt zur Rezidivprophylaxe eine Dosierung von täglich zwei mal zwei Duriles vor.

LJUNG (34) dagegen gibt mit dem gleichen therapeutischen Ziel morgens und abends je drei bis vier Duriles. Allerdings beobachtete er, daß Patienten mit unkomplizierter Extrasystolie oder paroxysmaler Tachycardie zum Teil schon mit morgens und abends je einer Chinidin-Duriles beschwerdefrei wurden.

CRAMER, VARNAUSKAS und WERKÖ (8) empfehlen Dosen zwischen 0,75 und 1,25 g Chinidin-Duriles zwei mal täglich und erzielten damit durchschnittliche Serumkonzentrationen zwischen 1,2 und 3,2 mg/l.

CULLHED, HAMFELT und MALERS (11) erzielten, bei einer Gabe von drei Duriles vor dem Frühstück, durchschnittliche Serumkonzentrationen zwischen 2,8 und 5,4 mg/l, wobei die Werte drei Stunden und 12 Stunden nach der Medikamenteneinnahme etwa gleich waren.

E) ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE

Von den in der Literatur beschriebenen fluorometrischen Chinidinbestimmungen aus dem Serum hat sich uns nur die Extraktionsmethode mit Benzol als geeignet erwiesen. Der zeitliche und materielle Aufwand ist zwar größer als bei den anderen Methoden, dafür werden aber die schwächer antiarrhythmisch wirkenden Chinidin-Metaboliten weit weniger miterfaßt.

Der Chinidinnachweis direkt aus dem Plasma, ohne vorherige Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, ließ sich nicht durchführen. Chinidinfreie Seren zeigten dabei deutliche Fluoreszenz.

Mit einer durchschnittlichen Rückgewinnung von 90,5 % liegen unsere Werte nur unwesentlich unter den in der Literatur beschriebenen (91,2 - 99,4 %). Die einzelnen Rückgewinnungsraten betragen bei uns 83 % bis 106 %, während sie in der Literatur mit 70 % bis 118 % angegeben werden. Die Fehlerbreite innerhalb eines Arbeitsganges ist $\pm 0,08$ %. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen $\pm 0,03$ % und $\pm 0,3$ %.

Nach der Applikation von Chinidinum purum steigt die Serumkonzentration rasch auf hohe Werte an, sinkt aber nach wenigen Stunden wieder deutlich ab. Nach der Einnahme von Chinidin-Duriles lassen sich, der geringeren Dosis entsprechend, niedrigere Serumkonzentrationen nachweisen, die aber acht Stunden später noch etwa die gleiche Höhe haben.

Die Einnahme vor den Mahlzeiten ergibt wesentlich höhere Plasmakonzentrationen als nach dem Essen. Die Konzentrationen der Probanden, die das Medikament nüchtern einnahmen, waren um 23 % bis 53 % höher. Die Verträglichkeit hatte sich nur unwesentlich verschlechtert. Mit einer Dosierung von vier Duriles vor dem Frühstück, drei Tabletten vor dem Mittagessen und zwei Tabletten um 16 Uhr, konnten wir bei noch tolerablen Unverträg-

lichkeiterscheinungen die höchsten Serumkonzentrationen erreichen.

Eine kumulative Wirkung ließ sich nicht beweisen. Mit einer Dosis von vier Duriles vor dem Frühstück und dem Abendessen und drei Duriles vor dem Frühstück am nächsten Tag, liegen am zweiten Versuchstag um 11 Uhr mehr als die Hälfte aller Serumkonzentrationen zwischen 2 und 3 mg/l. Durch Beibehaltung dieser Dosierung dürfte in fast allen Fällen ein annähernd konstanter Chiridin-Blutspiegel erreicht werden, der nicht unter 2 mg/l abfällt. Diese Konzentration stellt nach der Mehrzahl der Literaturangaben die untere Grenze der therapeutischen Wirkung dar.

F) LITERATURVERZEICHNIS

1. ARMITAGE, A.K.

The influence of potassium concentration
on the action of quinidine and of some anti-
malarial substances on cardiac muscle.
Brit. J. Pharmacol. 12, 74, (1957)

2. BALATRE, P.H., LEFEVRE, CL. und MERLEN, J.F.

Fluorescimetric dosage of quinine and
quinidine in serum and urine.
Annale de Biologie Clinique 18, 228, (1960)

3. BLACK, H., LOWN, B., BARTHOLOMAY, A.F.,

The value of quinidine in the prevention
of atrial fibrillation after mitral valvulo-
plasty.
Circulation, Volume 23, April 1961

4. BRODIE, B.B., BAER, J.E. and CRAIG, L.C.

Metabolic products of the chinchona alkaloids
in human urine.
J. Biol. Chem., 188, 567, (1951)

5. BRODIE, B.B., UDENFRIEND, S.

The estimation of quinine in human plasma
with a note on the estimation of quinidine.
J. Pharmacol. Exp. Therap. 78, 154, (1943)

6. CRAMER, G., ISAKKSON, B.

Quantitative Bestimmung von Chinidin im
Plasma.
Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest. 15, 553,
(1963)

7. CRAMER, G., SANNERSTEDT, R., THULESIUS, O., WERKÖ, L.,

Herzrhythmusstörungen und Chinidin
Erhalten von PHARMA-STERN GmbH.

8. CRAMER, G., VARNAUSKAS, E., WERKÖ, L.
Ein neues Chinidinpräparat mit verzögerter
Wirkstoffabgabe.
Acta Medica Scandinavica 173, 511, (1963)
9. CONN, H.L., JR., and LUCHI, R.J.,
Some quantitative aspects of the binding
of quinidine and related quinoline compounds
by human serum albumin.
J. Clin. Invest. 40, 509, (1961)
10. CONN, H.L., JR.
Quinidine as an antiarrhythmic agent.
Zitiert in 26.
11. CULLHED, J., HAMFELT, A., und MALERS, E.
Serum-Chinidinkonzentrationen von zwei lang-
wirkenden Chinidinpräparaten.
Acta Med. Scand. 179, Fasc. 4, (1966)
12. DALLA VOLTA,
zitiert in 13.
13. DELIUS, L.
Bericht über ein Symposium mit dem Thema
"Therapie der Herzrhythmusstörungen" in
Trensbüttel bei Hamburg vom 3. bis 4.10.1966
14. DITLEFSEN, E.M.L.
Quinidine concentration in blood and excretion
in urine following parenteral administration
as related to congestive heart failure.
Acta Med. Scand. 159, 105, (1957)
15. DOLEGA, P.
Therapie der Herzrhythmusstörungen.
Fortschritte der Medizin 4, 183-186, (1968)

16. EDGAR, A.L., & SOKOLOW, M.
Experiences with the photofluorometric
determination of quinidine in blood.
J. Lab. Clin. Med. 36, 478, (1950)
17. ELLIS, H.A. and FAULKNER, P.G.
The effect of quinidine on some enzymes
which hydrolyze ATP.
Arch. Int. Pharmacodyn., 141, 75, (1963)
18. FERRER, M.I., HARVEY, R.M., WERKÖ, L., DRESDALE,
D.T., Cournand, A. and RICHARD, D.W., JR.
Some effects of quinidinesulfate on the
heart and circulation in man.
Am. Heart J., 36, 816, (1948)
19. FREEMAN, A.,
J. Lab. Clin. Med., 48, 205, (1956)
20. FREY, W.
Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine
Beseitigung durch Chinidin.
Berl.Klin. Wschr. 415 und 450, 415-426, (1918)
21. FREY, W.
Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluter
Herzunregelmäßigkeit.
Wien.Klin. Wschr. 52, 849, (1918)
22. GELFMANN, N., SELIGSON, D.
"Quinidine"
Am. J. Clin. Path., 36, 390, (1960)
23. GROTHUS, DRAPER
zitiert in J. EGGERT, Lehrbuch der Physikal.
Chemie 794, (1960)

24. GRUNDLER, G.

Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Chinidins bei Gesunden und unter krankhaften klinischen Verhältnissen mit Hilfe der Bestimmung des Blutchinidingerhaltes.

Inauguraldissertation Univers. Tübingen 1964

25. GULLHED, J. et al.

Folia Clinica Int., 4, Nr. 4, April 1965

26. HADLEY, L., CONN, JR., and LUCHI, R.

Some cellular and metabolic considerations relating to the action of quinidine as a prototype antiarrhythmic agents.

Am. J. of Med. 37, 685, (1964)

27. HADLEY, L., CONN, JR.,

Quinidine as an antiarrhythmic agent.

Advances in Cardiopulm. Diseases 2, 286, (1964)

28. HAMFELT, A. und MALERS, E.

Bestimmung der Chinidinkonzentration im Serum zur Kontrolle der Chinidintherapie.

Acta Societatis Medicorum Upsaliensis
68, 181, (1963)

29. HASSENRÜCK,

zitiert in 15.

30. HOFFMAN, B.F.

The action of quinidine and procaine-amide on single fibers of dog ventricle and specialized conducting systems.

An. acad. brasil. cien., 29, 356, (1958)

zitiert in 26.

31. HOGBEN, C.A.M., SCHANKER, L.S., TOCCO, D.J.
ERODIE, B.B.
Absorption of drugs from the stomach. II the human.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 540, (1957)
32. KLEINFELD, M., STEIN, E. and MURPHY, B.
Parachloromercuribenzoate on action potentials of Purkinje and ventricular fibers of dog heart.
J. Am. Physiol. 206, 975, (1964)
33. KORSGREN, M., LESKINEN, E., PETERHOFF, V.,
BRADLEY, E., und VARNAUSKAS, E.
die Regularisierung von Vorhofarrhythmien durch Gleichstromschock.
Acta Med. Scand. Supplement 431, (1965)
34. LJUNG, O.,
Die Chinidinthherapie in der Allgemeinpraxis.
Svenska Läkartidningen 61, 2053, (1964)
35. LUCHI, R.J., HELWIG, J., and CONN, H.L. JR.,
Quinidine toxicity and its treatment.
Am. Heart J. 65, 340, (1963)
36. LUCHI, R.J., CONN, H.L., JR. and HELWIG, J.,
Cardiovascular effects of a quinidine related compound, 4-hydroxymethyl-6-methoxyquinoline.
Am. J. Cardiol. 10, 252, (1962)
37. LYON, A.F., De GRAFF, A.C.
Antiarrhythmic drugs. Part II, clinical use of quinidine.
Am. Heart J. 69, 834, (1963)

38. MARK, L.C., KAYDEN, H.J., STEELE, J.M., COOPER, J.R., BERLIN, I., ROVENSTINE, E.A., and BRODIE, B.
The physiological disposition and cardiac effects of procaine-amide.
J. Pharmacol. & Exp. Therap. 102, 5, (1951)
39. NEWTON, G., CRAWFORD, E.J.
A studie of quinidine dosage in infants and children.
J. Pediat. 47, 700, (1955)
40. REPLOH, H.D. BENDER, F. und Schmidt, E.
Depotchinidin und Elektrokonzersion bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern.
Med. Klinik 63, 466, (1968)
41. ROKSETH, R.
Clinical considerations in quinidine Therapie of chronic auricular fibrillation.
Acta Med. Scand. 174, 171, (1963)
42. ROWE, C.C., EMANUEL, D.A., MAXWELL, C.N., BROWN, J.S., CASTELLIO, C., SCHUSTER, B., MURPHY, Q.R., and CRUMPTON, C.W.
Haemodynamic effects of quinidine including studies of cardiac work and coronary blood flow.
J. Clin. Invest., 36, 844, (1957)
43. SENAC, J.B., Paris 1749, 2, 24, zitiert nach F.A. WILLIUS und KEYS, Th.E.
Cardiac classics, St. Louis 1941 zitiert in 24
44. SIITONEN, L.
Langwirkende Chinidinpräparate. Deutsche Übers. Aus der Int. Abt. des Tammerfors Zentralkrankenhaus Finnland
Duodecim 80, 686, (1964)

45. SOKOLOW, M.,
Progress Cardiovasc. Dis. 3, 316, (1961)
46. SOKOLOW, M. BALL, R.E.
Factors influencing conversion of chronic
atrial fibrillation with special references
to serumquinidine concentration.
Circulation Vol. XIV, 568, (1956)
47. STEIM, H.
Elektrische Behandlung von Rhythmusstörungen.
Med. Klinik 61, 62, (1966)
48. STEIM, H. und FRIEDMANN, M.
Kardioversion bei Vorhofflimmern und Flattern
Dtsch. Med. J. 2, 197, (1967)
49. STORSTEIN, O.,
Med. Arsbok IX, 223, (1966)
50. THYRUM, P.T., and CONN, H.L., JR.
The antifibrillatory activity of a new
series of procaineamid analogs. Zitiert in 26
51. VAUGHAN, W.,
The mode of action of quinidine on isolated
rabbit atria interpreted from intracellular
potential records.
Brit. J. Pharmacol. 13, 276, (1958)
52. WATANABE, Y., DREIFUS, L.S., and LIKOFF, W.
Elektrophysiologic antagonism and synergism
of potassium and antiarrhythmic agents.
Am. J. Cardiol., 12, 702, (1963)
53. WENCKEBACH, K.F.
Leipzig und Berlin 138, 361, 415, (1914)
zitiert in 24

54. WOLTER, H.H., PAQUET, K.J., und WALTHER, H.,
Elektrotherapie von Herzrhythmusstörungen
mit drohendem Kreislaufversagen.
Dtsch. Med. J. 2, 214, (1967)

LEBENS LAUF:

Heinz Zettner,

19. August 1934 in München geboren.

Vater: Adam Zettner.

Mutter: Ottilie Zettner, geb. Kern.

1941 - 1944 Volksschulbesuch in München.

1946 - 1955 Besuch der Rupprecht- und Gisela ORS
in München.

Ab Sommer - Halbjahr 1956 Chemiestudium an der
Universität München.

November 1962 Diplomchemiker-Hauptexamen.

Ab Sommer - Halbjahr 1963 Medizinstudium an der
Universität München.

Am 3.5.1966 ärztliche Vorprüfung beendet.

Am 16. Juni 1969 Staatsexamen beendet.

